

**OPTIMASI KOMBINASI MATRIKS SODIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA DAN ETILSELULOSA UNTUK
FORMULA TABLET KAPTOPRIL LEPAS LAMBAT
DENGAN SISTEM *MUCOADHESIVE***

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

**THEO SANDY PRADANA
K 100 080 054**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2014**


PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

Berjudul:
OPTIMASI KOMBINASI MATRIKS SODIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA DAN ETILSELULOSA UNTUK
FORMULA TABLET KAPTORIL LEPAS LAMBAT DENGAN
SISTEM *MUCOADHESIVE*

Oleh:
THEO SANDY PRADANA
K 100 080 054





Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada tanggal : 11 Januari 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,


Arifah Sri Wahyuni, M.Sc., Apt

Penguji:

1. Erindyah Retno W, Ph.D., Apt
2. Ratna Yuliani, M.Biotech.St
3. Dr. T.N. Saifullah S, M.Si., Apt
4. Suprpto, M.Sc., Apt

1. 
2. 
3. 
4. 

**OPTIMASI KOMBINASI MATRIKS SODIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA DAN ETILSELULOSA
UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL LEPAS LAMBAT
DENGAN SISTEM *MUCOADHESIVE***

***OPTIMIZATION OF SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE AND
ETHYLCELLULOSE MATRIX COMBINATION FOR FORMULA TABLET
CAPTOPRIL SUSTAINED RELEASE WITH MUCOADHESIVE SYSTEM***

Theo Sandy Pradana^{*)}, T.N. Saifullah S.^{)}, Suprpto^{*)}**

^{*)} Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani Tromol
Pos 1 Pabelan Kartasura Surakarta 57102, email: Theosandyp@yahoo.co.id

^{**)} Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta 55551

ABSTRAK

Kaptopril merupakan obat golongan ACE inhibitor yang banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung. Waktu paruh kaptopril yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat, agar dapat bertahan dilambung dalam waktu yang diperlama. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh kombinasi Sodium Karboksimetilselulosa (SCMC) dan Etilselulosa sebagai matriks terhadap sifat alir granul, sifat fisik dan profil disolusi tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive*, dan untuk menghasilkan formula yang optimum. Tablet dibuat menjadi lima formula (FI (0% : 100%), FII (25% : 75%), FIII (50% : 50%), FIV (75% : 25%), dan F5 (100% : 0%) dengan menggunakan metode granulasi basah. Uji yang dilakukan yaitu sudut diam granul, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, *mucoadhesive*, penetapan kadar dan disolusi tablet. Data dianalisis dengan program *Design Expert 8.0.7.1 (trial)* model *Simplex Lattice Design* (SLD). Hasil dari penelitian ini menunjukkan semakin banyak penambahan SCMC dapat memperbaiki sifat alir granul, keseragaman bobot, meningkatkan kekerasan tablet, kerapuhan, daya lekat tablet dan kecepatan disolusi. Semakin banyak etilselulosa yang ditambahkan semakin tinggi pelepasan zat aktif tablet. Formula optimum diperoleh dari perbandingan konsentrasi SCMC : Etilselulosa (125,49 mg : 46,51 mg)

Kata kunci : Kaptopril, SCMC, Etilselulosa, tablet lepas lambat, *mucoadhesive*

ABSTRACT

Captopril is ACE inhibitor class of drugs that are widely used for the treatment of hypertension and heart failure. Short half-life of captopril is suitable to be made into slow-release tablet dosage , in order to can last in the gastric in a prolonged time. The aims of the study was to determine the influence of the combination of Sodium Carboxymethylcellulose (SCMC) and ethylcellulose as matrix on granule flow properties, physical properties and dissolution profiles of

captopril sustained release mucoadhesive tablets, and to determine the optimum formula. Tablets were made in five formulas which are the concentration ratio SCMC and Ethylcellulose for (FI (0%: 100%), FII (25%: 75%), FIII (50%: 50%), FIV (75%: 25%), and F5 (100%: 0%) by using wet granulation method. These test were performed: angle of response, uniformity of weight, hardness, friability, mucoadhesive, drug content and dissolution. Data were analyzed by Design Expert 8.0.7.1 (trial) program with Simplex Lattice Design (SLD) model. The results showed that more content of SCMC could increase angel response granule, flow properties, uniformity of weight, hardness, friability, tablet adhesion and dissolution rate while more content of ethylcellulose could increase of active substances tablet release. The optimum formula was obtained from the concentration ratio of SCMC: ethylcellulose (125,49 mg : 46,51 mg).

Keywords: captopril, SCMC, ethylcellulose, tablet sustained released, mucoadhesive

PENDAHULUAN

Kaptopril adalah senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang telah banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi, kaptopril banyak dipilih karena efektif dan toksisitasnya rendah. Kaptopril memiliki waktu paruh pendek yaitu 1-3 jam sesuai untuk dibuat sediaan lepas lambat *mucoadhesive* (Asyarie dkk., 2007).

Salah satu sistem yang digunakan untuk menahan obat agar berada di dalam lambung dalam waktu yang lama adalah menggunakan sistem *mucoadhesive*. Mekanisme kerja sistem ini yaitu perlekatan tablet pada sel epitel lambung sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal di lambung. Salah satu polimer *biomucoadhesive* yang digunakan berasal dari golongan karboksil yaitu sodium karboksi metilselulosa (SCMC). Penggunaan polimer sodium karboksi metilselulosa tunggal pada formulasi tablet *mucoadhesive* dapat mengalami *gelling*, yang akan membuat tablet menempel di lambung. Untuk itu dilakukan kombinasi dengan bahan tambahan yang bersifat sukar larut dalam air seperti etilselulosa. Etilselulosa dapat mengontrol pelepasan obat serta mempertahankan integritas matriks lebih dari 12 jam karena etilselulosa mempunyai kelarutan dalam air yang lebih kecil dari sodium karoksi metilselulosa sehingga akan

memperlambat penetrasi air masuk ke dalam matriks tersebut (Chowdary dkk., 2003).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang kombinasi antara matriks sodium karboksi metilselulosa dan etilselulosa untuk menghasilkan tablet kaptopril lepas lambat yang paling optimum.

METODE PENELITIAN

Alat

Ayakan bertingkat, oven, mesin tablet *single punch* (Korch EK-0, Taiwan), Stokes-Mosanto *hardness tester*, *friability tester* (Erweka tipe ST-2), *Dissolution tester* USP23, *stopwath* dan spektrofotometer UV (Milton Roy, Genesis 10)

Bahan

Kaptopril (kualitas Farmasi), SCMC (kualitas Farmasi), etilselulosa (kualitas Farmasi), PVP (kualitas Farmasi), magnesium stearat (kualitas Farmasi) dan etanol 96% (kualitas Farmasi).

Jalannya Penelitian

Fraksi Sodium karboksimetilselulosa (X_1) dan etilselulosa (X_2) menggunakan model optimasi *Simplex Lattice Design* (Tabel 1), dari hasil perhitungan dengan mode optimasi SLD didapatkan rancangan formula pada Tabel 2.

Tabel 1. Optimasi *Simplex Lattice Design*

	FI	FII	FIII	FIV	FV
X_1	0	0,25	0,50	0,75	1
X_2	1	0,75	0,50	0,25	0

Tabel 2. Formula tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive*

Bahan	Formula				
	1	2	3	4	5
Kaptopril (mg)	50	50	50	50	50
SCMC (mg)	45	66,5	88	109,5	131
Etilselulosa (mg)	127	105,5	84	62,5	41
PVP (mg)	25	25	25	25	25
Mg Stearat (mg)	3	3	3	3	3
Etanol 96% (mL)	2	2	2	2	2
Bobot Tablet	250	250	250	250	250

Pembuatan Granul dan tablet lepas lambat *mucoadhesive*

Pembuatan granul sebanyak 5 formula, sesuai dengan formula pada Tabel 2. Pada masing-masing formula mengandung bahan aktif kaptopril 50 mg. Kaptopril, SCMC, dan etilselulosa dicampur hingga homogen dan digranulasi dengan campuran etanol 96% dan PVP (2 mL : 25 mg), dicampurkan semua bahan (kaptopril, SCMC, etilselulosa dan campuran bahan pengikat) hingga homogen dan menjadi granul. Granul basah diayak dengan ayakan no. 14 mesh kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan temperatur 60°C. selama 24 jam.

Granul yang telah kering diayak menggunakan ayakan no. 18 mesh. Granul kering dicampurkan magnesium stearat hingga homogen selama 5 menit. Granul kemudian diuji sifat alirnya. Granul yang homogen dimasukkan ke dalam mesin tablet *single punch* untuk dilakukan penabletan. Mesin diseting hingga tercapai tablet dengan bobot 250 mg dengan tekanan dan ketebalan tablet yang seragam. Tablet yang diperoleh dievaluasi meliputi uji keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, kekuatan *mucoadhesive*, kandungan zat aktif, dan kecepatan disolusi.

Pemeriksaan Sifat Alir Granul Dengan Metode Sudut Diam

Sudut diam granul diukur dengan cara menimbang 100gram granul kemudian dimasukkan ke dalam corong dengan bagian bawah tertutup. Granul dibiarkan mengalir melalui corong kemudian diukur harga sudut diam granul dengan rumus $\tan \alpha = h/r$, α adalah sudut diam, h adalah tinggi kerucut (cm), r adalah jari-jari kerucut (cm) (Voigt, 1984).

Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Uji Keseragaman Bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang satu per satu, dari hasil yang didapatkan kemudian dihitung nilai purata dan nilai CV, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari 5% dari bobot rata-rata dan tidak satu pun tablet yang menyimpang lebih dari 10% (Departemen Kesehatan RI., 1979). Dihitung harga koefisien variasinya dengan rumus $CV = (SD/\bar{x}) \times 100\%$, CV (koefisien variasi), SD (Simpangan baku), \bar{x} (Purata bobot).

Kekerasan Tablet

Tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertical. Skrup diputar pada ujung yang lain sehingga tablet tertekan. Pemutaran dihentikan sampai tablet hancur. Tekanan tablet dibaca pada skala. Pengujian kekerasan tablet dilakukan sebanyak 5 kali dan hitung harga puratanya.

Kerapuhan Tablet

Dua puluh tablet dibebaskan dan dibersihkan dari partikel halus yang menempel, lalu ditimbang. Tablet dimasukkan ke dalam friabilator diputar selama 4 menit atau sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 putaran/menit, tablet diambil dibebaskan dan ditimbang kembali. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih berat tablet sebelum dan sesudah pengujian dibagi berat mula-mula dikalikan 100%. Kerapuhan tablet yang baik tidak lebih 1% (Rahman dkk., 2009).

Uji *mucoadhesive*

Lambung tikus dengan ukuran (4 x 1,5 cm) diletakkan pada *obyek glass*. Tablet diletakkan pada membran lambung dan dibasahi menggunakan HCl 0,1 N sampai tablet melekat pada membran, diletakkan obyek glass lain (diberi mukosa lambung) di atas tablet. Obyek glass dipasang alat uji daya lekat dengan ditekan beban 50 gram, kemudian beban dilepaskan dan salah satu sisi alat uji diberi bobot secara bertingkat, berat beban yang didapat untuk melepaskan tablet pada mukosa lambung dihitung sebagai hasil uji daya lekat.

Penetapan kadar dan disolusi tablet

Pembuatan larutan asam klorida 0,1 N

Larutan HCL 0,1 N dibuat dengan cara 8,50 mL asam klorida pekat diencerkan dengan aquades 1000,0 mL.

Pengukuran panjang gelombang maksimum

Larutan induk kaptopril dibuat dengan cara sebagai berikut: 200 mg kaptopril ditimbang secara seksama kemudian dilarutkan dengan HCl 0,1 N hingga 100,0 mL. Dari larutan ini kemudian diambil 1,0 mL dan diencerkan hingga 100,0 mL dengan HCl 0,1 N. Larutan dimasukan ke dalam kuvet dan diamati absorbansinya pada spektrofotometer UV diukur panjang gelombang

antara 200-300 nm sehingga akan diperoleh serapan maksimal dari panjang gelombang tersebut.

Pembuatan kurva baku

Larutan induk kaptopril dibuat dengan cara berikut: ditimbang 100,0 mg kaptopril dan dilarutkan dengan 100,0 ml HCl 0,1 N. Larutan ini diambil 1,0 mL dan diencerkan dengan larutan HCL 0,1 N hingga 100,0 mL. Dari larutan induk diambil 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,6; 1,8; 2,0 dan 2,2 mL masing-masing diencerkan dengan larutan HCL 0,1 N hingga 100,0 mL. Seri larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum kaptopril. Hasil absorbansi dicatat kemudian dibuat kurva regresi linier antara kadar kaptopril dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linier yang selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar kaptopril dalam uji disolusi.

Uji kandungan zat aktif

Pada setiap formula diambil 20 tablet kemudian digerus dan ditimbang, tablet yang telah digerus dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan HCL 0,1 N hingga 100,0 mL. Tablet yang telah dilarutkan kemudian diambil 50 μ L lalu diencerkan dengan larutan HCL 0,1 N hingga 10,0 mL, hasil pengenceran dibaca pada spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum kaptopril (202 nm).

Uji disolusi

Pengujian disolusi dilakukan pada seluruh kombinasi formula menggunakan *paddle method* dan larutan asam klorida 0,1 N sebagai media disolusi, kecepatan pengadukan 50 rpm dan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel diambil masing-masing sejumlah 5,0 mL pada 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 dan 360 menit, volume yang hilang digantikan sejumlah volume yang sama dari media disolusi. Penetapan kadar kaptopril dilakukan dengan metode spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum kaptopril (Irawan dan Fudholi, 2009).

Hasil yang didapatkan, kemudian dihitung kecepatan disolusi dengan cara total hasil (%) terdisolusi dirata-rata kemudian dimasukkan dalam persamaan

regresi linier hingga diperoleh nilai A dan B, nilai dari B dikalikan 60, Hasil yang diperoleh dihitung sebagai hasil kecepatan disolusi.

Analisis Hasil

Hasil rata-rata data percobaan yang diperoleh dimasukkan ke dalam program *Design Expert* 8.0.7.1 versi (*trial*) menggunakan SLD, menghasilkan persamaan dan kurva grafik dari masing-masing data, dilakukan penentuan titik optimum dengan cara memberikan pembobotan pada masing-masing uji dan disesuaikan dengan tingkat besarnya pengaruh respon yang dihasilkan sehingga diperoleh formula yang optimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

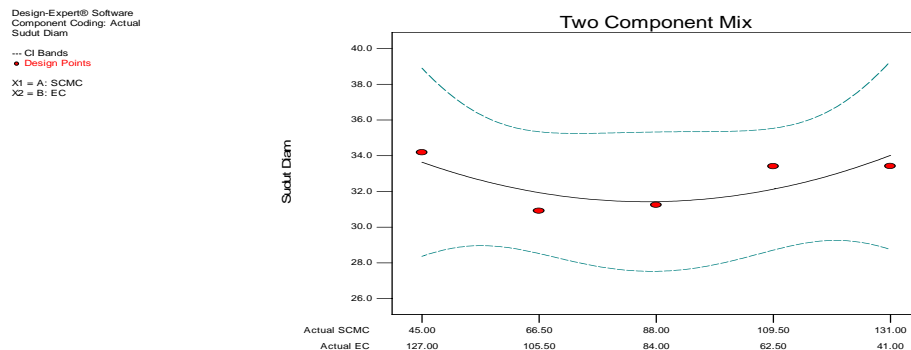
Pemeriksaan Sifat Alir Granul

Uji sifat alir granul dilakukan pada saat granul telah dikeringkan dengan oven selama 24 jam dengan suhu 60° dan sudah diayak kembali, granul yang sudah diayak kembali kemudian ditambahkan dengan Mg stearat dan dicampur hingga homogen, Mg stearat berfungsi sebagai pelicin.

Semua formula dilakukan pemeriksaan sifat alir dengan metode perhitungan sudut diam granul, pada hasil pemeriksaan semua formula memenuhi persyaratan, yaitu tidak lebih besar dari 40° (Lachman dkk., 1994). Dengan hasil sudut diam dibawah 40° mengakibatkan sifat alir yang baik serta memberikan pengaruh positif pada saat penabletan yang akan berdampak pada keseragaman bobot yang baik, semakin kecil harga sudut diam maka sifat alir akan semakin baik. Hasil dari pemeriksaan sudut diam bisa dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sudut diam	
Formula	Sudut diam ($^{\circ}$) \pm SD
1	34,17 \pm 0,81
2	30,91 \pm 0,31
3	31,24 \pm 1,22
4	33,40 \pm 0,29
5	33,41 \pm 0,28

Profil hasil uji sudut diam yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pendekatan SLD hubungan SCMC dengan etilselulosa pada uji sudut diam

Sodium karboksimetilselulosa paling berpengaruh terhadap sudut diam granul, karena mempunyai nilai koefisien fraksi yang lebih besar dari pada etilselulosa. Semakin banyak SCMC yang ditambahkan semakin tinggi nilai sudut diam granul, sehingga dapat memperjelek sifat alir granul. Kombinasi pemberian SCMC dan etilselulosa dapat menurunkan sudut diam granul, karena memiliki nilai koefisien fraksi negatif dan mempunyai kurva membuka keatas (Gambar 1).

Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

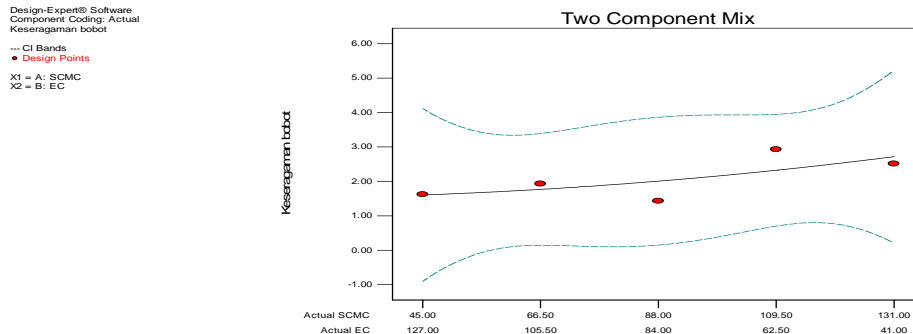
Seluruh formula melalui pemeriksaan sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, kandungan zat aktif, uji *mucoadhesive* dan kecepatan disolusi.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan sifat fisik dan disolusi tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *mucoadhesive*

SCMC : etilselulosa(mg)	Keseragaman Bobot (CV)	Kekerasan Tablet (kg)	Kerapuhan tablet (%)	<i>Mucoadhesive</i> (gram)	Kandungan zat aktif (%)	Kecepatan disolusi (mg/jam)
45 : 127	1,62	5,52	0,04	33,3	112,21	3,09
66 : 105,5	1,93	6,12	0,05	45,0	103,77	16,01
88 : 84	1,43	6,18	0,08	45,0	109,11	12,56
109,5 : 62,5	2,92	6,52	0,04	45,0	110,52	11,86
131 : 41	2,51	6,78	0,05	50,0	93,36	12,30

Keseragaman bobot

Dari hasil uji semua formula menunjukkan hasil keseragaman bobot yang baik 1,62 - 2,92%, hal tersebut dikarenakan nilai CV semua formula $\leq 5\%$. Profil hasil uji keseragaman bobot yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 2.

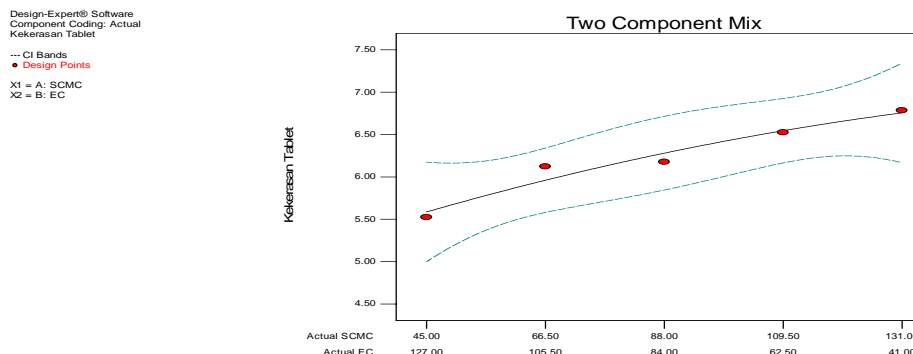


Gambar 2. Pendekatan SLD hubungan antara SCMC dengan etilselulosa pada uji keseragaman bobot.

Sodium karboksimetilselulosa memiliki nilai koefisien fraksi paling besar sehingga SCMC paling berpengaruh dalam meningkatkan nilai CV. Semakin banyak jumlah proporsi SCMC yang ditambahkan semakin tinggi nilai CV, hal ini berarti dapat memperjelek keseragaman bobot tablet mengakibatkan bobot tablet yang dihasilkan menjadi lebih bervariasi. Gambar 3 menunjukkan kurva yang hampir linier, karena interaksi antara SCMC dan etilselulosa kurang mempunyai pengaruh terhadap keseragaman bobot tablet (probabilitas > nilai F, mempunyai nilai 0,4915), hal ini berarti proporsi antara jumlah SCMC dan etilselulosa tidak mempengaruhi keseragaman bobot tablet

Kekerasan tablet

Kekerasan mempunyai pengaruh pada tablet *mucoadhesive*, uji kekerasan ditunjukkan agar dapat mengetahui kekerasan tablet. Profil hasil uji kekerasan tablet yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 3.

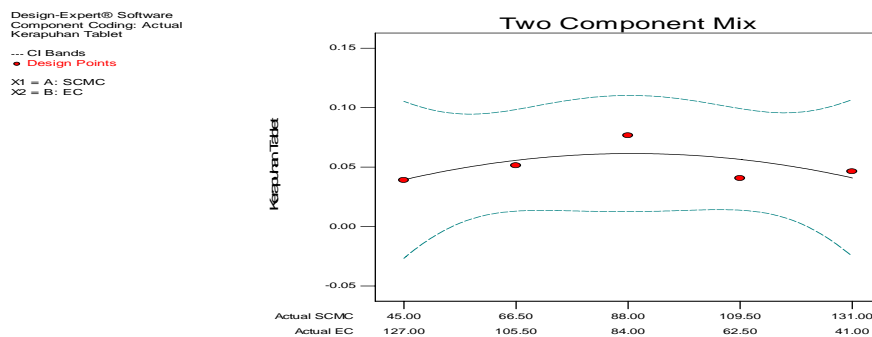


Gambar 3. Pendekatan SLD hubungan antara SCMC dan etilselulosa terhadap uji kekerasan

Sodium karboksimetilselulosa mempunyai nilai koefisien fraksi paling besar, sehingga semakin banyak jumlah proporsi SCMC yang ditambahkan dapat meningkatkan kekerasan tablet. Gambar 5 menunjukkan kurva membuka kebawah, menunjukan kombinasi kedua matriks akan meningkatkan kekerasan.

Kerapuhan tablet

Tablet yang baik yaitu kerapuhannya kurang dari 1%. Pada uji semua formula didapat nilai kerapuhan tablet 0,4 – 0,8 %, hal ini menunjukkan tablet memiliki kerapuhan yang baik. Profil hasil uji kerapuhan tablet yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 4.

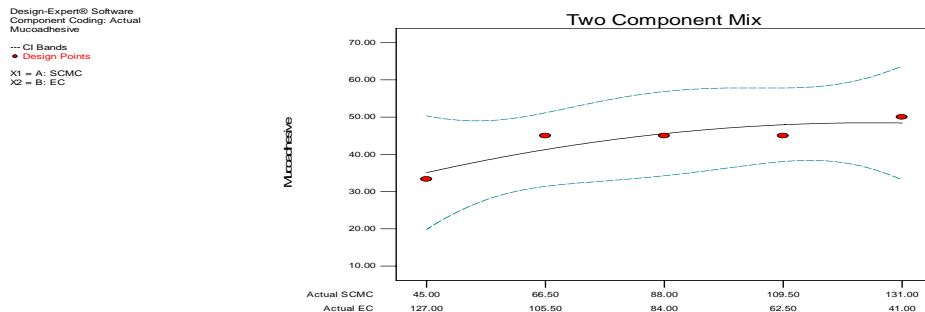


Gambar 4. Pendekatan SLD hubungan antara SCMC dan etilselulosa terhadap uji kerapuhan tablet.

Pada SCMC mempunyai nilai koefisien fraksi paling besar sehingga semakin banyak proporsi SCMC yang ditambahkan dapat meningkatkan kerapuhan tablet. Gambar 4 menunjukkan kurva membuka kebawah serta memiliki koefisien fraksi interaksi SCMC dan etilselulosa yang bernilai positif sehingga interaksi kombinasi SCMC dan etilselulosa dapat meningkatkan kerapuhan tablet.

Uji Mucoadhesive

Mucoadhesive yaitu mengikat lebih lama pada cairan mukosa. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang cukup baik, hal ini ditunjukkan dengan tablet mempunyai daya lekat yang cukup tinggi. Uji *mucodhesive* dilakukan dengan menggunakan mukosa tikus untuk media dalam mengukur kekuatan mucoadhesive. Profil hasil uji *mucoadhesive* tablet yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 5.

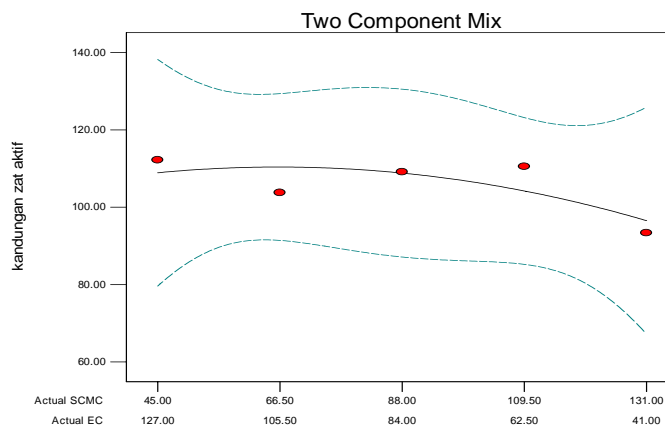


Gambar 5. Pendekatan SLD hubungan antara SCMC dan etilselulosa terhadap uji mucoadhesive

Sodium karboksimetilselulosa mempunyai nilai koefisien fraksi paling besar sehingga semakin banyak proporsi SCMC yang ditambahkan dapat meningkatkan daya lekat tablet dilambung. Gambar 6 menunjukkan kurva terbuka kebawah serta mempunyai nilai koefisien fraksi interaksi SCMC dan etilselulosa yang bernilai positif sehingga interaksi SCMC dan etilselulosa dapat meningkatkan kekuatan daya lekat tablet pada mukosa lambung.

Uji kandungan zat aktif

Kandungan zat pada tiap tablet diharapkan memiliki nilai kadar yang baik, kadar yang baik 85,0%-115% (Depkes RI., 1995), semua formula mempunyai kadar kandungan zat yang baik (Tabel 4), pengukuran ini dilakukan sebanyak 2 kali. Profil hasil uji penetapan kadar zat tablet yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 6.

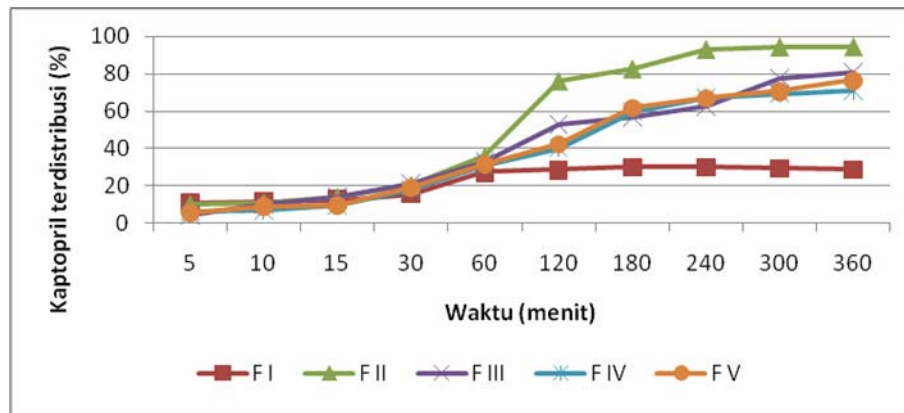


Gambar 6. Pendekatan SLD hubungan antara SCMC dan etilselulosa terhadap uji kandungan zat aktif tablet

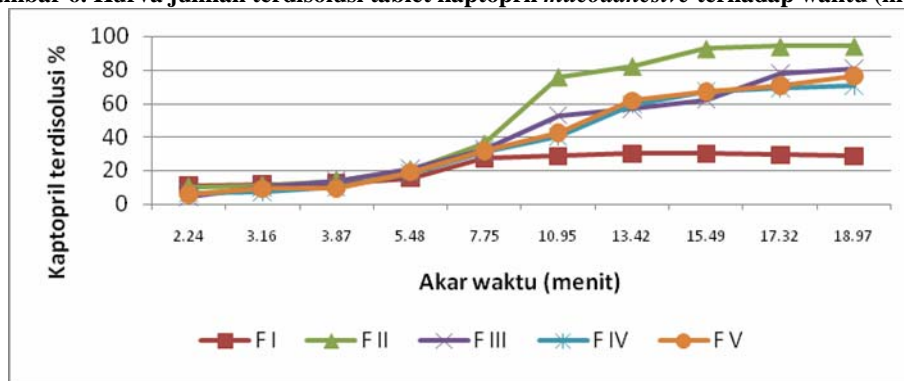
Etilselulosa memiliki nilai koefisien fraksi paling besar sehingga semakin banyak proporsi etilselulosa yang ditambahkan dapat menaikkan pelepasan kadar zat aktif. Gambar 6 menunjukkan kurva terbuka kebawah serta memiliki nilai koefisien fraksi interaksi SCMC dan etilselulosa bernilai positif, sehingga interaksi SCMC dan etilselulosa akan menaikkan pelepasan zat aktif.

Uji disolusi

Hasil uji disolusi dipengaruhi oleh sifat dari bahan matriks yang digunakan, yang membantu melepaskan zat aktif dari sediaan obat. Sesuai efek terapeutik (Majid, 2009). Hasil uji disolusi tablet lepas lambat kaptopril *mucoadhesive* dinyatakan dalam (%) disolusi, hasil kadar yang didapat pada uji dimasukan kedalam kurva grafik antara persen obat terdisolusi dengan waktu.



Gambar 6. Kurva jumlah terdisolusi tablet kaptopril *mucoadhesive* terhadap waktu (menit)



Gambar 7. Kurva jumlah terdisolusi tablet kaptopril *mucoadhesive* terhadap akar waktu (menit)

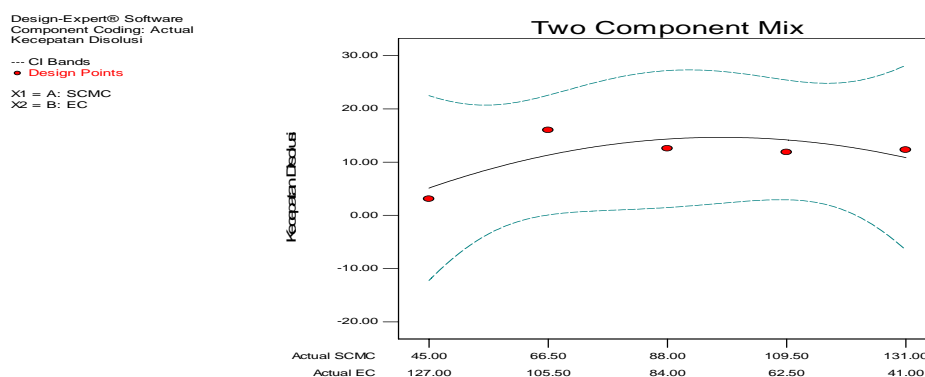
Persamaan regresi linier jumlah terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu pada uji disolusi dilihat pada (Tabel 6) menunjukkan hasil persamaan regresi linier jumlah terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu.

Tabel 6. Persamaan regresi linier

Formula	% terdisolusi terhadap waktu (kinetika orde nol)		% terdisolusi terhadap akar waktu (model Higuchi)	
	Persamaan Regresi Linier	Koefisien Korelasi	Persamaan Regresi Linier	Koefisien Korelasi
I	$Y = 0,052x + 15,76$	0,796	$Y = 1,218x + 10,517$	0,891
II	$Y = 0,267x + 17,901$	0,93	$Y = 5,905x - 5,130$	0,974
III	$Y = 0,209x + 13,646$	0,965	$Y = 4,553x - 3,633$	0,994
IV	$Y = 0,198x + 11,842$	0,957	$Y = 4,318x - 4,660$	0,99
V	$Y = 0,205x + 12,393$	0,964	$Y = 4,461x - 4,560$	0,991

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis antara jumlah tablet kaptopril terdisolusi (mg) terhadap waktu dan akar waktu (Tabel 6). Jika harga koefisien korelasi (r) pada kurva dibandingkan dengan harga r tabel (n-2 = 8 taraf kepercayaan 95%) yakni 0,632 maka harga r tabel lebih kecil dibandingkan dengan harga r dari persamaan garis, persamaan garis antara kadar obat kaptopril terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu merupakan linier.

Pada penelitian ini pelepasan obat pada tablet merupakan difusi terkontrol yang mana pada semua formula mempunyai harga r pada persamaan garis terhadap akar waktu bernilai lebih besar dari persamaan terdisolusi terhadap waktu (orde nol) (Sulaiman, 2007). Hal ini sama penelitian sebelumnya yang bersifat difusi, yaitu nilai harga r dari akar waktu (higuchi) lebih tinggi dari pada orde nol, (Chowdary dkk., 2003). Profil hasil uji kecepatan disolusi yang didapat dari analisis pendekatan SLD dilihat pada Gambar 9.



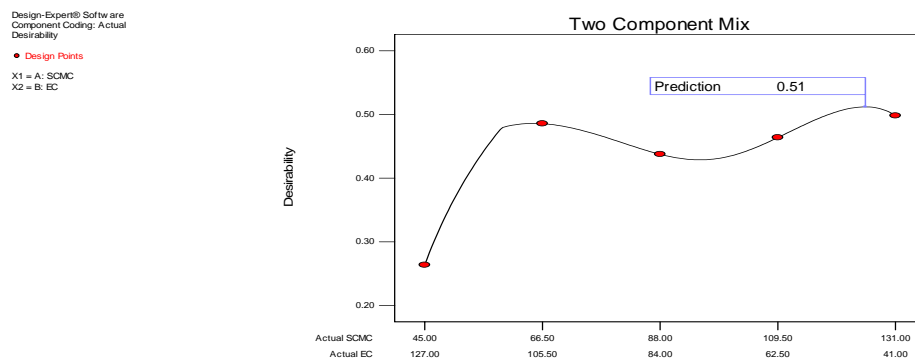
Gambar 9. Pendekatan SLD hubungan antara SCMC dan etilselulosa terhadap kecepatan disolusi

Sodium karboksimetilselulosa mempunyai nilai fraksi yang paling besar sehingga semakin banyak proporsi SCMC yang ditambahkan dapat meningkatkan

kecepatan disolusi tablet. Gambar 10 menunjukkan kurva terbuka kebawah serta nilai koefisien fraksi interaksi SCMC dan etilselulosa yang bernilai positif sehingga interaksi SCMC dan etilselulosa dapat meningkatkan kecepatan disolusi tablet.

Penentuan Titik Optimum Berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Penentuan titik optimum pada tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive* menggunakan *Simplex Lattice Design*, data dari setiap hasil uji dimasukkan didalam aplikasi *Design Expert* 8.0.7.1 versi (*trial*). Hasil uji yang dimasukkan kedalam *design* adalah : uji sifat alir, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan, kekuatan daya lekat tablet, kandungan zat aktif, kecepatan disolusi. Pembobotan dari masing-masing uji tersebut disesuaikan dengan tingkat besarnya pengaruh respon yang dihasilkan.



Gambar 10. Grafik formula optimum tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive* dengan kombinasi matriks SCMC dan etilselulosa.

Data hasil percobaan dianalisis menggunakan program *Design Expert* 8.0.7.1 (*trial*) sehingga didapatkan formula optimum yang mendekati formula 5 (gambar 11) dengan perbandingan proporsi jumlah SCMC dan etilselulosa (125,49 mg : 46,51 mg) dengan nilai prediksi 0,51. Formula 5 adalah formula yang paling mendekati titik optimum mempunyai sifat dan kriteria yang diinginkan untuk tablet kaptopril lepas lambat *mucoadhesive*. yaitu mempunyai nilai sudut diam ($33,41^\circ$ parameter sifat alir), keseragaman bobot (CV 2,61), kekerasan tablet (6,71 kg), kerapuhan (0,05%), daya lekat tablet (48.49 g) dan kecepatan disolusi (12,00 mg/jam).

KESIMPULAN

1. Dari hasil penelitian diperoleh data yang menunjukkan semakin banyak penambahan SCMC dapat memperbaiki sifat alir granul, keseragaman bobot, meningkatkan kekerasan tablet, kerapuhan, daya lekat tablet dan kecepatan disolusi. Pada penambahan Etilselulosa semakin banyak dapat menaikkan pelepasan zat aktif tablet.
2. Formula optimum diperoleh dari perbandingan konsentrasi SCMC: Etilselulosa (125,49 mg : 46,51 mg).

SARAN

Pada hasil penelitian ini masih mempunyai kekurangan pada kekerasan tablet, oleh karena itu perlu dilakukan percobaan penggunaan pengikat yang lain selain PVP (Polivinil pirolidon) seperti amilum, polimetakrilat, dan surbitol.

DAFTAR ACUAN

- Chowdary, K .P. R., Suresh, B., Sangeeta, B. dan Reddy, G. K., 2003, Design and Evaluation of Diltiazem Mucoadhesive Tablets for Oral Controlled Release, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 11 (4), 201-205.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Departemen Kesehatan RI; Jakarta, 336-368.
- Irawan, E. D. dan Fudhali, A., 2009, Optimasi chitosan, Natrium Karboksilasi Metil Selulose dan Magnesium Stearat Sebagai Sistem Mucoadhesive Tablet Kaptopril, *Majalah Farmasi Indonesia*, 20 (4), 231-238.
- Lachman, L., Lieberman, H. A. dan Kanig, J. L., 1994, *Tablets dalam The Theory and The Practise of Industrial Pharmacy*, Lea dan Febiger 600 Washington Square Philadelphia, 293-345, 430-456.
- Majid, F. C., 2009, Formulasi Pacth *Mucoadhesive* Propanolol Hidroksida Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Natrium Karboksimetilselulose dan Polivinil Pirolidon Terhadap Sifat Fisik Pacth dan Pelepasan Obat, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Yogyakarta, Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Gadjah Mada
- Rahman, L., Prajapati, B. G., Patel, H. V., & Patel, K.M., 2007. Design and Tablet Lepas Lambat Teofilin Yang Dibuat Dengan Sistem Mengapung dan Mengambang, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, vol 13 (3), 61-63